



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 26 153 A 1**

⑤① Int. Cl.⁵:
A 61 L 15/28
A 61 L 15/32
A 61 F 13/46
C 12 N 11/04
A 61 K 37/02
// C12N 9/76,9/48

②① Aktenzeichen: P 40 26 153.0
②② Anmeldetag: 17. 8. 90
④③ Offenlegungstag: 20. 2. 92

DE 40 26 153 A 1

⑦① Anmelder:
Sebapharma GmbH & Co., 5407 Boppard, DE

⑦④ Vertreter:
von Kreisler, A., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.;
Werner, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Schönwald, K.,
Dr.-Ing.; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Böckmann
gen. Dallmeyer, G., Dipl.-Ing.; Hilleringmann, J.,
Dipl.-Ing.; Jönsson, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 5000 Köln

⑦② Erfinder:
Rademacher, Karl Heinz, Dr., 3000 Hannover, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Wundverband

⑤⑦ Der Wundverband besteht aus einem bioverträglichen, offenporigen Kunststoffschaum, in dessen Poren eingelagert ist ein Hydrogel, welches gebildet ist aus einem mit Borat modifiziertem Guar gum, an welches zumindest oberflächlich gebunden sind über freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen und bifunktionelle Kopplungsreagenzien, die Wundheilung fördernde Peptide, vorzugsweise proteolytische Enzyme.

DE 40 26 153 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Wundverband bestehend aus einem bioverträglichen, offenporigen Kunststoffschaum, in dessen Poren ein Hydrogel eingelagert ist. Die Struktur kann auch als bioverträgliche Matrix angesehen werden, in deren Netzwerk das Hydrogel eingelagert ist.

Dieser Typ von Wundverband hat sich bereits gut bewährt. Ein Wundverband, der aus einem Netzwerk von Polyacrylamid einerseits und Agar andererseits besteht, wird unter der Bezeichnung Geliperm® mit Erfolg eingesetzt, vergl. Biomaterials 1986, Volume 7, Seiten 67 bis 72. Okklusive Wundverbände der verschiedensten Art sind weiterhin beschrieben worden in dem Übersichtsartikel von Vincent Falanga in Arch. Dermatol, Volume 124, 1988, Seiten 872 bis 876. Der Artikel schließt mit der Erwartung, daß in der nahen Zukunft wohl mit weiteren aufsehenerregenden Entwicklungen auf dem Gebiet der okklusiven Therapie von Wunden zu rechnen ist. Tatsächlich ist festzustellen, daß für die Wundabdeckung schwer heilender Wunden, wie Ulcera, Decubitus, Brandwunden und schwerer Hautverletzungen, noch immer nicht der ideale und nahezu generell einsetzbare Wundverband entwickelt worden ist. Dies liegt insbesondere daran, daß die Heilung einer Wunde aus einer Wundheilungskaskade besteht, die sich aus ineinander übergehenden Phasen zusammensetzt, nämlich der Exsudation, der Granulation, der Epithelisation und schließlich der Wundkontraktion. Jede dieser Wundheilungsphasen ist mit einer Vielzahl biochemischer Reaktionen verbunden, die darauf ausgerichtet sind, schnellstmöglich die Wunde von Detritus und körperfremden Stoffen zu säubern und zu schließen.

Die bisher entwickelten Wundabdeckungen dienen vor allem dazu, die offene Wunde vor exogenen Einflüssen, wie Infektionen oder mechanischen Reizen jedweder Art zu schützen und ein Austrocknen der Wundoberfläche sowie einen Wärmeverlust zu verhindern.

Allen neueren Wundauflagen ist gemeinsam die absorbierende Eigenschaft der verwendeten Materialien. Sie sind meist in der Lage, Flüssigkeit aufzunehmen. Andere Wundverbände bestehen aus einem Film, welcher in der Lage ist, Wasserdampf, Sauerstoff und Kohlendioxid durchzulassen. Sie werden meist direkt auf die Wunde aufgebracht und sind in den ersten Phasen sehr wirksam. Bei beginnender Epithelisation jedoch führen sie dazu, neu gebildete Haut mitzureißen, sobald sie von der Wunde entfernt werden. Sofern wasserundurchlässige Polyurethanschichten mit einem Hydrokolloid kombiniert wurden, führt dies dazu, daß die Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit des Wundverbands vermindert ist, was sich meist durch die Bildung und den Austritt sehr unangenehm riechender gelbbrauner Flüssigkeiten bemerkbar macht.

Die verschiedenen bisher bekannten Typen von Wundverbänden sind beispielsweise beschrieben in der EP-B-01 71 268, DE-A-32 24 382 und EP-A-03 35 669.

Weiterhin ist zur Wundbehandlung und Wundreinigung bereits von lytischen Enzymen aus der Gruppe der Proteasen Gebrauch gemacht worden, die als Lösung, Puder oder an Träger immobilisiert zur Anwendung gekommen sind. Beispiele hierfür finden sich in der DE-A-34 35 718, DE-A-35 00 755 und DE-A-36 06 265. Die Behandlung mit diesen Enzymen ist meist mit Schmerzen verbunden. Außerdem werden gelegentlich allergische Reaktionen beobachtet aufgrund der in den Körper unkontrolliert eindiffundierenden Enzyme. Auch bei

den trägergebundenen Enzymen besteht der Nachteil, daß Fremdstoffe in die Wunde eingetragen werden, die nach einer gewissen Einwirkungszeit vollständig aus der Wunde entfernt werden müssen, um Störungen in der endgültigen Wundheilung zu vermeiden. Dies wird mehr oder weniger vollständig durch Ausspülen des Wundgebietes mit geeigneten Lösungen erreicht. Dies wiederum führt meist zu einer Störung oder Unterbrechung des Heilungsprozesses.

Die vorliegende Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, einen Wundverband zur Verfügung zu stellen, der die Vorteile der verschiedensten bekannten Wundverbände und Wundreinigungsmittel miteinander verbindet und gleichzeitig die Nachteile der verschiedensten bekannten Mittel vermeidet.

Der Wundverband soll somit in der Lage sein, Exsudat aufzusaugen, Gase, wie Sauerstoff, Kohlendioxid und Wasserdampf, durchzulassen, ein Austrocknen und Unterkühlen zu vermeiden, Detritus und körperfremde Stoffe zu entfernen, Infektionen von außen zu unterbinden, keine Allergien auszulösen und einen Wechsel des Wundverbandes zu ermöglichen, ohne bereits gebildetes Granulationsgewebe wieder zu zerstören. Keinesfalls dürfen Rückstände in der Wunde verbleiben, die die Wundheilung stören oder später zu Störungen führen.

Diese Aufgabe kann überraschend einfach gelöst werden durch einen Wundverband bestehend aus einem bioverträglichen, offenporigen Kunststoffschaum, in dessen Poren eingelagert ist ein Hydrogel, welches gebildet ist aus mit Borat modifiziertem Guar gum und an welches zumindest oberflächlich gebunden sind über freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen und bifunktionelle Kopplungsreagenzien, die Wundheilung fördernde Peptide, vorzugsweise proteolytische Enzyme. Vorzugsweise ist zusätzlich die der Wunde abgewendete Seite abgedeckt mit einer wasserundurchlässigen, aber gas- und wasserdampfdurchlässigen Schicht. Diese Schicht ist vorzugsweise selbstklebend ausgebildet, kann jedoch auch in Form einer zweiten locker aufliegenden Schicht auf die Wunde aufgetragen werden.

Gewünschtenfalls ist es sogar möglich, in das Hydrogel weitere Wirkstoffe und/oder die Wundheilung fördernde Peptide einzulagern, welche verzögert und somit richtig dosiert an die Wunde abgegeben werden können.

Als bioverträglich offenporiger Kunststoffschaum kommt insbesondere Polyurethan in Frage, jedoch können prinzipiell auch andere bioverträgliche offenporige Kunststoffschaume verwendet werden, sofern es möglich ist, in sie boratmodifiziertes Guar gum einzulagern. Dies kann unter anderem auch dadurch geschehen, daß man das Guar gum mit der Borsäure einerseits und einem Monomeren andererseits miteinander vermischt und dann polymerisieren läßt. Dabei entstehen miteinander verwobene offene Strukturen, die dazu führen, daß das Hydrogel durch das Netzwerk mechanisch stabilisiert wird, insbesondere auch dann, wenn es nach dem Auflegen auf die Wunde Flüssigkeit aufsaugt und dabei seine physikalische Konsistenz und Stabilität verändert.

Als Hydrogel wird erfindungsgemäß mit Borat modifiziertes Guar gum verwendet. Guar gum ist ein Peptidomannan, welches aus einer viskosen wäßrigen Lösung durch Zugabe einer Boratlösung in ein mechanisch stabiles Hydrogel überführt werden kann. Guar gum ist ein gut untersuchter, nichttoxischer Naturstoff, der wegen seiner besonderen metabolischen Eigenschaften auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel bei nicht Insulin

abhängigem Diabetes mellitus als Therapeutikum eingesetzt wurde, vergl. Am. J. Clin. Nutr., 41 (5), Seiten 891 bis 894, 1985. Borsäure bzw. Borate führen zur Bildung eines stabilen, leicht handzuhabenden Hydrogels, welches ausgesprochen gut bioverträglich ist. Die Borsäure bzw. Borate sind darüber hinaus bekannt als heilungsfördernde und bakteriostatische Wundzusätze.

Aufgrund der freien Hydroxylgruppen und Amino-
gruppen des Peptidomannans ist es möglich, an dieses Hydrogel mit Hilfe bifunktioneller Kopplungsreagenzien wundheilungsfördernde Peptide, insbesondere proteolytische Enzyme kovalent zu binden. Typische Kopplungsreagenzien sind Diisocyanate, Bromcyan und Glutaraldehyd.

Als proteolytische Enzyme kommen insbesondere in Frage Trypsin, Chymotrypsin, Kollagenase, Gelatinase sowie die Handelsprodukte Varidase® und Trypure®.

Da diese trägergebundenen proteolytischen Enzyme nur an der Oberfläche ihre Wirksamkeit zu entfalten brauchen, genügt es erfindungsgemäß, den Kunststoffschaum mit bereits eingelagertem Hydrogel nachträglich mit dem Kopplungsreagenz umzusetzen und danach mit dem proteolytischen Enzym. Überschüssige Reste an Kopplungsreagenz und/oder proteolytischem Enzym können durch Auswaschen und/oder Umsetzung mit Aminosäurelösungen oder wirkungsneutralen Peptiden abgesättigt werden. Die Kopplungsreaktion kann aber auch zunächst mit dem Polysaccharid durchgeführt werden, welches dann mit dem immobilisierten Peptid in eine Matrix eingelagert wird.

Sofern die der Wunde abgewendete Seite abgedeckt ist mit einer wasserundurchlässigen, aber gas- und wasserdampfdurchlässigen selbstklebenden Schicht, kann die Umsetzung mit dem bifunktionellen Kopplungsreagenz und dem proteolytischen Enzym beschränkt werden auf die der Wunde zugewendeten Seite. Es ist produktionstechnisch aber ebenso gut möglich, den Kunststoffschaum mit eingelagertem Hydrogel beidseitig mit Kopplungsreagenz und Enzym zu behandeln, abzusättigen, auszuwaschen, zu trocknen und dann mit der selbstklebenden Schicht zu versehen.

Als gas- und wasserdampfdurchlässige Schicht kommt insbesondere Polyetherurethan in Frage. Da ein direkter Kontakt mit der Wunde nicht erforderlich ist, können aber auch andere Folien mit entsprechenden Eigenschaften zur Anwendung kommen, inklusive wasserundurchlässige, aber wasserdampf- und gasdurchlässige Gewebe, wie Gortex®.

Sofern die selbstklebende Schicht hautverträglich ist, kann diese Abdeckschicht größer dimensioniert werden als der Wundverband aus dem offenporigen Kunststoffschaum mit eingelagertem Hydrogel, so daß der Wundverband insgesamt mit Hilfe dieser selbstklebenden Schicht auf der Haut befestigt werden kann. Es ist aber ebenso gut möglich, den Wundverband einschließlich Abdeckfolie in größeren Stücken und Rollen herzustellen, bei Bedarf auf die notwendige Größe der Wunde zurechtzuschneiden und entweder mit einer Binde oder einem selbstklebenden Pflaster am Körper zu befestigen.

Wie bereits weiter oben erwähnt, können außer proteolytischen Enzymen auch andere die Wundheilung fördernde Peptide, wie Wundheilungsfaktoren gekoppelt werden. Auf diese Weise ist es möglich, in der Anfangsphase überwiegend oder nur proteolytische Enzyme zur Anwendung zu bringen und in späteren Phasen die proteolytischen Enzyme durch granulation- und epithelisierungsfördernde Faktoren zu ersetzen oder zu er-

gänzen. Schließlich ist es möglich, in das Hydrogel derartige Wirkstoffe und Faktoren einzulagern, da sie aus dem Hydrogel nur sehr langsam herausdiffundieren und in die Wunde gelangen.

Der Aufbau und die Wirkungsweise des erfindungsgemäßen Wundverbandes ist in der anliegenden Figur schematisch dargestellt.

Die Herstellung des Wundverbandes kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß ein Gemisch aus 6%-iger Lösung von Guar gum in PBS (0,5 Mol pH 7,5) und 5%-iger Borax in demineralisiertem Wasser gemischt werden. Die Mischung wird unverzüglich auf eine Schicht eines offenporigen Polyurethanschaums aufgetragen, dessen Porengröße durchschnittlich 1 bis 2 mm beträgt. Nach ca. 30 Minuten wird das ausgebildete Hydrogel mehrfach mit Wasser gewaschen. Zumindest die der Wunde zugewandte Seite wird mit einem bifunktionellen Kopplungsreagenz, wie Glutaraldehyd, einem Diisocyanat oder Bromcyan umgesetzt und danach in üblicher Weise mit einem proteolytischen Enzym oder dem gewünschten, die Heilung fördernden Peptid. Niedermolekulare, nicht gebundene Bestandteile werden durch Auswaschen mit Wasser entfernt. Die der Wunde abgewandte Seite wird mit Polyetherurethan abgedeckt und der Wundverband aufgerollt. Bei Bedarf werden geeignete Stücke abgeschnitten, auf die Wunde aufgelegt und mit Hilfe eines Verbandes oder einem selbstklebenden Pflaster am Körper befestigt.

Gut bewährt hat sich auch folgende Arbeitsweise zur Kopplung von Peptiden an das Hydrogel:

Das Polysaccharid-Gel wird nacheinander mit Wasser, Dioxan-Wasser (3 : 7), Dioxan-Wasser (7 : 3) und Dioxan (20 ml jeweils für 3 g Feuchtgel-Kuchen) versetzt und abschließend in wasserfreiem Dioxan suspendiert. Statt des wasserfreien Dioxans kann auch wasserfreies Azeton genommen werden.

1,1-Carbonyldiimidazol (CDI) (120 mg für 3 g Feuchtgel) wird zugegeben und bei Raumtemperatur vorsichtig ca. 15 Minuten geschüttelt. Das ergibt ein aktiviertes Gel mit 40 bis 50 µMol aktive Gruppen pro ml Feuchtgel.

Das aktivierte Gel wird mit frischem wasserfreiem Dioxan oder Azeton gewaschen, um das freie Imidazol zu entfernen.

Das CDI-aktivierte Hydrogel (ca. 400 µMol/g Gel) wird mit TPCK-behandeltem Trypsin in 10 mM Na-borat-500 mM NaCl, pH 8,0-Puffer, 20%-ig an Glycerol (10 mg Enzym pro ml aktiviertes Gel) bei 4° C 48 Stunden inkubiert. Dann wird mit 10 mM KH₂PO₄-500 mM NaCl, pH 8,0, 50%-ig an Glycerol- 0,05% NaN₃ gewaschen.

Die spezifische Aktivität des immobilisierten Trypsins beträgt ca. 3500 Units/ml Gel.

Patentansprüche

1. Wundverband bestehend aus einem bioverträglichen, offenporigen Kunststoffschaum, in dessen Poren eingelagert ist ein Hydrogel, welches gebildet ist aus einem mit Borat modifiziertem Guar gum, an welches zumindest oberflächlich gebunden sind über freie Hydroxyl- und/oder Aminogruppen und bifunktionelle Kopplungsreagenzien, die Wundheilung fördernde Peptide, vorzugsweise proteolytische Enzyme.

2. Wundverband gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die der Wunde abgewendete Seite abgedeckt ist mit einer wasserundurchlässi-

gen, aber gas- und wasserdampfdurchlässigen Schicht.

3. Wundverband gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht selbstklebend ist.

4. Wundverband gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in das Hydrogel eingelagert sind weitere Wirkstoffe und/oder die Wundheilung fördernde Peptide.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

– Leerseite –

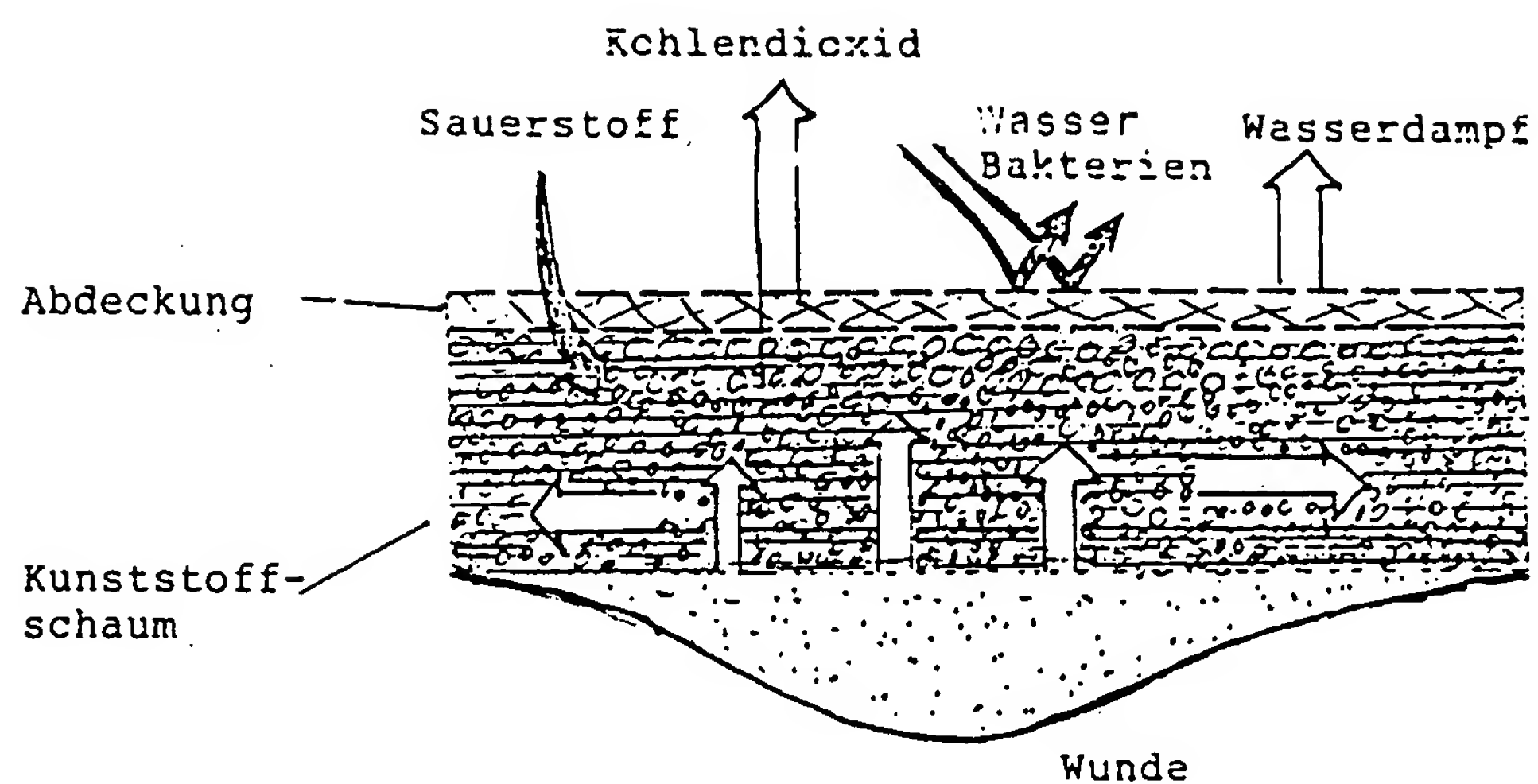


Fig. 1

BEST AVAILABLE COPY